



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1533号
学位記番号	第1104号
氏名	岩垣津 志穂
授与年月日	平成28年3月25日
学位論文の題名	<p>A Comparative analysis of two interferon-<math>\gamma</math> releasing assays to detect past tuberculosis infections in Japanese rheumatoid arthritis patients</p> <p>(日本人関節リウマチ患者における結核既感染評価のためのクオンティフェロン®TBゴールドとT-スポット®-TBの有用性の比較検討)</p> <p>Mod Rheumatol. (accepted for publication)</p>
論文審査担当者	<p>主査： 山崎 小百合</p> <p>副査： 大塚 隆信, 新実 彰男</p>

## 論文内容の要旨

【目的】抗リウマチ薬(DMARD)、特にメトトレキサート(MTX)やTNF阻害薬で治療中の関節リウマチ(RA)患者は、潜在性肺結核(LTBI)からの結核菌再活性のリスクが高い。このためDMARDを用いたRA治療開始時には過去の結核暴露歴や画像所見などでLTBIを評価し、LTBIの可能性が高い患者ではDMARD開始前よりイソニアジドの内服を行うことが重要である。LTBIの評価にはツベルクリン反応(TST)やinterferon- $\gamma$  release assays (IGRAs)が用いられる。RA患者のLTBIの検出にはTSTよりIGRAsが有用であると報告がある。現在日本で使用可能なIGRAsにはQuantiFERON-TB Gold in tube (QFT-GIT)とT-SPOT.TBがある。本研究ではMTXや生物学的製剤で治療中の日本人RA患者を対象に末梢血リンパ球数およびCD4リンパ球数を同時測定しQFT-GIT、T-SPOT.TBの有用性を比較検討するために、これらのIGRAsのTB抗原に対するIFN- $\gamma$  responseを評価した。

【対象】2012年3月から9月までに当院または愛知医科大学においてMTX治療を施行したRA患者において、胸部HRCTで陳旧性肺結核所見(肺尖部胸膜肥厚、縦隔・肺門リンパ節石灰化、または肺上葉またはS6の石灰化結節)を認める症例を結核既感染群(n=33)、一方、胸部HRCTで陳旧性肺結核所見がなく、結核患者との接触歴及び結核治療歴がないものを非結核曝露群(n=35)として抽出した。

【方法】同時期の血液検体を用いてQFT-GIT、T-SPOT.TBを外部機関で測定した。通常QFT-GITは結核特異抗原(ESAT-6, CFP-10, TB 7.7)により産生誘導されたIFN- $\gamma$ 値から陰性コントロールのIFN- $\gamma$ 産生値を差し引いた値が0.35 IU/ml以上を陽性、0.1IU/ml未満を陰性、0.1以上0.35 IU/ml未満を判定保留と判定する。T-SPOT.TBは米国を除く40か国以上の国々ではESAT-6, CFP-10で刺激されたIFN- $\gamma$ 陽性spot forming cell count (SFC)から陰性コントロールのSFCを差し引いた値が6スポット以上を陽性、5スポット以下を陰性と判定するが、日本ではT-SPOT.TBは2008年の米国FDAが認可した判定基準の影響で8スポット以上を陽性、4スポット以下を陰性、5から7スポットを判定保留と判定する。今回の検討では5以上、6以上、8スポット以上の3つの閾値で検討した。

【結果】結核既感染群、非結核曝露群の年齢はそれぞれ71.6歳、56.6歳。MTXや副腎皮質ステロイドの投与量は両群間で差を認めなかった。生物製剤投与は結核既感染群14例(41%)で、アバタセプトが多く、結核非曝露群20例(57%)でTNF阻害薬が多かった。結核既感染群はCRP、MMP-3高値で、RA活動性が高かった。白血球数は両群間で有意差を認めなかったが、リンパ球数およびCD4陽性リンパ球数は結核既感染群で有意に低下していた。全いずれかのIGRAで判定不能となった症例は4例(5.9%)で、内訳はQFT-GIT判定不能3例(4.4%)、T-SPOT.TB判定不能1例(1.5%)であった。QFT-GITは感度21.2%、特異度100%で、判定保留域下限(IFN- $\gamma$ =0.1IU/ml)をカットオフ値に設定すると感度30.3%、特異度96.9%であった。一方、T-SPOT.TBの感度は、25%(SFC $\geq$ 5)、21.9%(SFC $\geq$ 6)、15.6%(SFC $\geq$ 8)で、特異度はいずれの場合も100%であった。今回、ROC解析を用いた結核既感染群と非結核感染群を区別するためのQFT-GITおよびT-SPOT.TBの最適な閾値は0.09 IU/mlおよびSFC=5であった。QFT-GITとT-SPOT.TBの一致率は良好であった( $\kappa$ =0.68)。結核既感染群において、総リンパ球数やCD4リンパ球数が低下した症例では、生物学的製剤の有無に関わらず両IGRAsともに陽性率が低下する傾向が見られた。

【結語】MTX治療中のRA患者における両検査の特異度は同等に高いが、感度が低いため結核既感染者の検出率が低下する可能性がある。また両IGRAとも総リンパ球数やCD4陽性リンパ球数の低下により偽陰性が増加する可能性があるため、MTX使用などリンパ球数低下のリスクのある

症例ではカットオフ値を低く設定することも考慮される。結核感染のリスクの高い MTX 治療中の RA 患者では、抗結核薬投与を必要とする患者の選択に詳細な病歴の聴取や IGRAs、胸部 CT を同時に評価することが望ましい。

## 論文審査の結果の要旨

**【目的】** 抗リウマチ薬(DMARD)、特にメトトレキサート(MTX)やTNF阻害薬で治療中の関節リウマチ(RA)患者においては潜在性肺結核(LTBI)からの結核症再活性化のリスクが高い。このためLTBIが疑われる患者ではDMARDによるRA治療開始前よりisoniazidの予防内服を行う必要がある。LTBIの評価には、過去の結核暴露歴や画像所見に加えてツベルクリン反応(TST)や、近年ではinterferon- $\gamma$  release assays (IGRAs)が用いられる。RA患者においてはTSTよりIGRAsが有用と報告されているが、QuantiFERON-TB Gold in tube (QFT-GIT)、T-SPOT.TB assays (T-SPOT.TB)の有用性の差異は不明であり、今回MTXや生物学的製剤で治療中の日本人RA患者を対象に、これらIGRAsのTB抗原に対するIFN- $\gamma$  responseを評価した。

**【対象】** 2012年3月から9月の間に当院または愛知医科大学で加療したRA患者から、胸部HRCTで陳旧性肺結核所見(肺尖部胸膜肥厚、縦隔・肺門リンパ節石灰化、肺上葉またはS6の石灰化結節)を認める症例を結核既感染群(n=33)、陳旧性肺結核所見がなく結核患者との接触歴・結核治療歴もない症例を結核非暴露群(n=35)として抽出した。

**【方法】** 同時期の血液検体を用いてQFT-GIT、T-SPOT.TBを外部機関で測定した。通常QFT-GITは結核特異抗原(ESAT-6, CFP-10, TB 7.7)により産生誘導されたIFN- $\gamma$ 値から陰性コントロールのIFN- $\gamma$ 産生値を差し引いた値が0.35 IU/ml以上を陽性、0.1IU/ml未満を陰性、0.1以上0.35 IU/ml未満を判定保留と判定する。T-SPOT.TBは米国を除く40か国以上の国々ではESAT-6, CFP-10で刺激されたIFN- $\gamma$ 陽性spot forming cell count (SFC)から陰性コントロールのSFCを差し引いた値が6スポット以上を陽性、5スポット以下を陰性と判定するが、日本ではT-SPOT.TBは2008年の米国FDAが認可した判定基準の影響で8スポット以上を陽性、4スポット以下を陰性、5から7スポットを判定保留と判定する。今回の検討では5以上、6以上、8スポット以上の3つの閾値で検討した。末梢血リンパ球数とCD4リンパ球数も測定した。

**【結果】** 結核既感染群、非結核暴露群の平均年齢はそれぞれ71.6歳、56.6歳であった(前者で有意に高齢)。MTXや副腎皮質ステロイド薬の投与量は両群間で差を認めなかった。生物製剤投与は結核既感染群14例(41%)で、アバタセプトが多く、結核非暴露群20例(57%)でTNF阻害薬が多かった。結核既感染群ではCRP, MMP-3が有意に高値であった。白血球数は両群間で有意差を認めなかったが、リンパ球数およびCD4陽性リンパ球数は結核既感染群で有意に低値であった。IGRAで判定不能となった症例はQFT-GIT 3例(4.4%)、T-SPOT.TB 1例(1.5%)であった。QFT-GITは感度21.2%、特異度100%で、判定保留域下限(IFN- $\gamma$ =0.1IU/ml)をカットオフ値に設定すると感度30.3%、特異度96.9%であった。一方、T-SPOT.TBの感度は、25%(SFC $\geq$ 5)、21.9%(SFC $\geq$ 6)、15.6%(SFC $\geq$ 8)で、特異度はいずれでも100%であった。ROC解析を用いた結核既感染群と非感染群を区別するQFT-GITおよびT-SPOT.TBの最適な閾値は0.09 IU/mlおよびSFC=5であった。QFT-GITとT-SPOT.TBの一致率は良好であった( $\kappa$ =0.68)。既感染群において、総リンパ球数やCD4リンパ球数低値例では、生物学的製剤の有無に関わらず両IGRAともに陽性率が低下する傾向が見られた。

**【結論】** MTX治療中のRA患者における両検査の特異度は同等に高いが、感度が低い欠点がある。また両IGRAとも総リンパ球数やCD4陽性リンパ球数の低下により偽陰性が増加する可能性があり、MTX使用などリンパ球数低下のリスクのある症例ではカットオフ値を低く設定することも考慮される。結核既感染患者の検出には詳細な病歴、胸部CT画像、IGRAsを総合的に評価することが望ましい。

**【審査の内容】** 申請者による発表の後、主査の山崎教授から「種々の生物学的製剤使用における結核発症率について」など7項目の質問、第一副査の大塚教授から「末梢血リンパ球数低下時の関節リウマチ治療について」など11項目の質問、第二副査の新実から「結核の感染と発病について」などの2項目の質問があった。いずれに対しても満足のいく回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断された。本研究は、RA患者での結核既感染の抽出においてQFT-GITとT-SPOT.TBは同等に有用であるが、感度が低い問題点も示した重要な報告であり、意義の高い研究である。以上をもって本論文の著者には、博士(医学)の称号を与えるに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 山崎 小百合 副査 大塚 隆信、新実 彰男